

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Baumgartner)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. D. Lehmann

NÜTZLICHKEIT KLICK-EVOZierter HIRNSTAMM-POTENTIALE UND VISUELL (SCHACHBRETT) EVOZierter KORTIKALER POTENTIALE IN DER MS-DIAGNOSTIK

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
IOANNIS SOUKOS
von Athen/Griechenland

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. G. Baumgartner
Zürich 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507219_0046

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Zürich

(Direktor: Prof.Dr.med. G. Baumgartner)

Arbeit unter der Leitung von Prof.Dr.med. D. Lehmann

NÜTZLICHKEIT KLIICK-EVOZierter HIRNSTAMM-POTENTIALE
UND VISUELL (SCHACHBRETT) EVOZierter KORTIKALER POTENTIALE
IN DER MS-DIAGNOSTIK

INAUGURAL-DISSERATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

IOANNIS SOUKOS

von Athen / Griechenland

Genehmigt auf Antrag von Prof.Dr.med. G. Baumgartner

Zürich 1981



Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der
Stiftung "Alexandros Onassis" durchgeführt.

Meinen Eltern

DANKSAGUNG

An dieser Stelle danke ich Allen, die mich bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben, besonders auch den zahlreichen geduldigen Versuchspersonen.

Herrn Prof. Dr. med. D. Lehmann möchte ich für seine Anleitungen danken.

Herrn Prof. Dr. med. G. Baumgartner spreche ich meinen besonderen Dank für die Ermöglichung und Durchsicht der Arbeit aus.

Fräulein D. Kutter danke ich für die freundliche Kooperation währen der Durchführung der Untersuchungen.

Bei Fräulein Stüssi bedanke ich mich für die sorgfältige Fertigstellung des Manuskriptes.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODE UND MATERIAL	5
	a) Uebersicht	5
	b) Visuelle Stimulation	8
	c) Klick-Stimulation	9
	d) Auswertung	10
	d) Klassifikation der MS-Patienten	12
III.	RESULTATE	13
IV.	DISKUSSION	18
	ZUSAMMENFASSUNG	24
	LITERATURVERZEICHNIS	26
	TABELLEN	31
	FIGUREN	36
	ANHANG	41
	CURRICULUM VITAE	45

I. EINLEITUNG

Die Sicherheit der klinischen Diagnose einer MS kann gefördert werden durch die Feststellung einer funktionellen Läsion, die klinisch und anamnestisch stumm ist, aber bei elektrophysiologischen Laboruntersuchungen pathologische Befunde erbringt.

Visuell durch Schachbrettmuster-Inversion ausgelöste gemittelte Potentiale haben sich für diesen Zweck in der Klinik seit einigen Jahren gut bewährt (Halliday, McDonald und Mushin 1973; Asselmann, Chadwick und Marsden 1975; Lehmann und Mir 1976). Befunde über die Zuordnung pathologischer visueller Potentiale zu bestimmten anatomischen Strukturen finden sich bei Lumsden (1970), McDonald und Sears (1970), und Ikuta und Zimmermann (1976).

Praktisch besonders wichtig ist die Feststellung klinisch und anamnestisch stummer zentraler Herde bei spinalen Läsionen, da ein zusätzlicher pathologischer Befund im visuellen oder akustischen System weitere Untersuchungen des

Spinalkanals mit Kontrastmittel vermeidbar macht (Robinson und Rudge 1977; Stockard, Stockard und Sharbrough 1977; Mastaglia, Black, Cala und Collins 1980).

Seit der Einführung der visuell evozierten Potentiale in die Frühdiagnostik der MS und zum Ausschluss einer rein spinalen, möglicherweise raumfordernden Affektion ist mehrfach darüber berichtet worden, dass auch die Klick-evozierten frühen (bis zu 10 msec nach Klick) sogenannten "Far Field Potentials" zur Feststellung klinisch oder anamnestisch stummer funktioneller Läsionen im Hirnstammanteil des akustischen Systems dienen können. Die Methode der Registrierung dieser sehr frühen "Far Field Potentials" geht auf die Arbeit von Jewett, Romano und Williston (1970) zurück. Es wurden sieben Wellen beschrieben, die in den ersten 10 msec nach dem Klick-Reiz auf dem Skalp registriert werden können (Jewett und Williston 1971; Picton, Hillyard, Krausz und Galambos 1974).

Die Zuordnung zu den anatomischen Strukturen, die die einzelnen rasch aufeinanderfolgenden Wellen erzeugen sollen, wurden ursprünglich von Buchwald und Huang (1975) untersucht. Sie lieferten durch experimentelle Läsionen bei der Katze einen Hinweis auf die anatomischen Strukturen, die diese Wellen generieren. Starr und Hamilton (1976) berichteten über korrespondierende, pathologische Befunde bei Autopsien. Welle I soll danach vom N. Akustikus kommen, Welle II vom Bereich N. Cochleae, Welle III von der Gegend der oberen Olive und des Trapezkörpers und Welle IV und V vom Mittelhirn. Die Generatoren der Wellen VI und VII sind nicht bekannt (Starr 1978).

Ueber Korrelationen zwischen pathologischen Befunden der Klick-evozierten Hirnstamm-Potentiale und Läsionen im Zentralnervensystem, sowie über klinische Anwendungen war unter anderem von Starr und Achor (1975); Starr und Hamilton (1976); Stockard, Rossiter, Wiederholt und Kobayashi (1976); Stockard, Rossiter, Jones und Sharbrough (1977); Stockard und Rossiter (1977); Starr (1978); Maurer, Marneros, Schäfer und Leitner (1979) berichtet worden.

Die praktische Nützlichkeit der Klick-evozierten Hirnstamm-Potentiale bei der Frühdiagnose der MS und beim Ausschluss eines exklusiv spinal lokalisierten Prozesses besprachen Robinson und Rudge (1975); Robinson und Rudge (1977); Stockard, Stockard und Sharbrough (1977); Robinson und Rudge (1978); Lacquaniti, Benna, Gilli, Troni und Bergamasco (1979); Chiappa, Harrison, Brooks und Young (1980).

Der Zeitaufwand für eine genauere Untersuchung mit visuell evozierten Potentialen und mit Klick-evozierten Hirnstamm-Potentialen ist jeweils etwa 45 Minuten; die Untersuchung der mit Medianusreiz evozierten somatosensorischen Potentiale (Lehmann, Gabathuler und Baumgartner 1979; Lehmann, Gabathuler, Soukos, Skrandies und Baumgartner 1979), die ebenfalls nützliche Ergebnisse für die MS-Diagnostik verspricht, dauert schätzungsweise eine Stunde. Insgesamt ist also der Zeitaufwand zur Durchführung aller drei vorgeschlagenen Untersuchungsmethoden sehr erheblich. Es ist von Wichtigkeit zu entscheiden, welche der Methoden die grösste Nützlichkeit für die Diagnostik hat, um somit für die Untersuchungsstrategie Prioritäten setzen zu können.

Wir entschlossen uns, in der vorliegenden Untersuchung die Methode der visuell durch Schachbrettmusterumkehr evozierten Potentiale mit der Methode der durch Klicks ausgelösten Hirnstamm-Potentiale zu vergleichen. Dabei legten wir Wert darauf, dass der Vergleich mit nicht ausgelesenen Patienten, die uns von den verschiedenen Stationen zur Untersuchung zugewiesen wurden, durchgeführt wurde.

II. METHODE UND MATERIAL

a) UEBERSICHT

Der Hauptteil der vorliegenden Untersuchung stützt sich auf Ergebnisse, die zwischen Mai 1979 und Mai 1980 gesammelt wurden. In diesem Zeitraum wurden im Labor 412 Patienten mit visuell evozierten Potentialen und 262 Patienten mit Klick-evozierten Potentialen untersucht. 110 dieser Patienten erfüllten zwei Bedingungen: Sie waren uns zugewiesen worden mit einer möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren Diagnose der MS und sie wurden in der gleichen Sitzung sowohl mit visuellen als auch mit Klick-evozierten Hirnstamm-Potentialen untersucht.

In dieser Patienten-Untergruppe werden die Resultate der beiden Untersuchungsmethoden verglichen und auf Kontrollwerte bezogen, die für Klick-evozierte Potentiale von 40 Gesunden und für visuell evozierte Potentiale von 30 Gesunden gewonnen worden waren.

In einer vorhergehenden Untersuchungsserie zwischen Mai 1978 und Mai 1979 wurden 124 Patienten mit Klick-evozierten Potentialen und 460 Patienten mit visuell evozierten Potentialen untersucht. In einer Untergruppe von 40 Patienten traf sowohl die mögliche, wahrscheinliche oder sichere MS-Diagnose zu, und es wurden auch in der gleichen Sitzung beide Untersuchungstechniken verwendet. Für diese vorhergehende Untersuchungsserie waren andere Stimulationsparameter und ein anderer Kopfhörer (Typ AKG K 140) für die Klick-Darbietung verwendet worden; Kontrollwerte liegen mit diesen früheren, im Mai 1979 geänderten Parametern für 30 Gesunde vor.

Die visuelle Stimulation war in der Serie 1978/79 und in der endgültigen Serie 1979/80 gleich. Die Erfahrungen mit der vorhergehenden Serie, die grundsätzlich ähnliche Ergebnisse (Lehmann, Gabathuler, Soukos, Skrandies und Baumgartner 1979) mit denen der endgültigen Serie brachte, wurden bei der Festlegung der Stimulationsparameter für die endgültige Serie berücksichtigt. Für die visuelle Stimulation benutzten wir die allgemein übliche 16-Grad-Feld/ca. 1 Grad-Karo-2/sec Wechsel Methode, mit der Modifikation nach Lehmann und Mir (1976). Für die Klick-Stimulation wurde eine relativ rasche (20/sec) Stimulus-Rate mit hoher Intensität (80 db SPL) gewählt, um schnell und auch bei peripher bedingter Hörminderung ein zuverlässiges Potential zu bekommen.

In Voruntersuchungen war systematisch der Effekt der Stimulusintensität (Anhang, Fig. A) und der Stimulationsfrequenz (Anhang, Fig. B) geprüft worden. Weiter wurde der allfällige Latenzunterschied bei ipsilateraler Reizung zwischen rechts- bzw. linksseitiger Reizung und Registrierung (Anhang, Tab. a.A), und bei monauraler Reizung zwischen rechts- und linksseitiger Registrierung geprüft (Anhang, Tab. a.B, a.C).

Verminderung der Stimulusintensität resultierte in der bekannten systematischen Verlängerung der Latenz der Welle V (Starr und Achor 1975; Stockard und Rossiter 1977; Rowe 1978; Chiappa, Gladstone und Young 1979), signifikant bei Schritten von 80 zu 60, 80 zu 50 und 80 zu 40 db SPL (Anhang, Fig. 1). Veränderung der Stimulationsfrequenz von 20 zu 10/sec brachte keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigten sich signifikante Verzögerungen der Latenzdifferenz III - V bei Verlangsamung von 20 auf 5 Klicks/sec, und Verzögerungen der Latenzdifferenzen

III - V, I - V und der Latenz der Welle V bei Beschleunigung von 20 auf 40/sec (Anhang, Fig. B). Diese Befunde bestätigen andere ähnliche Berichte (Rowe, 1978; Stockard, Stockard und Sharbrough 1978; Chiappa, Gladstone und Young 1979).

Die Latenzunterschiede bei ipsilateraler Reizung und Registrierung rechts verglichen mit links (Anhang, Tab. a.A) waren minimal, und ihre Standardabweichungen relativ so gross, dass sie zu vernachlässigen sind. Auch die Prüfung der gemessenen Latenzen bei ipsi- verglichen mit kontralateraler Reizung (Anhang, Tab. a.B, und a.C) zeigten nur sehr kleine mittlere Differenzen, die wiederum auf Grund der relativ hohen Standardabweichungen den Schluss zulassen, dass die Seite der Registrierung keine praktisch relevante Rolle spielt.

In den Voruntersuchungen stellten wir weiter fest, dass die Latenzen der Wellen V, III und I, in dieser Reihenfolge, am häufigsten bei den Versuchspersonen bestimmbar waren. Die Wellen II und IV waren am seltensten verlässlich messbar ausgeprägt. Diese Beobachtungen sind ebenfalls in Uebereinstimmung mit Mitteilungen anderer Autoren (Stockard und Rossiter 1977; Rowe 1978 und Chiappa, Harrison, Brooks und Young 1980).

b) VISUELLE STIMULATION

Der Patient sass in einem elektrisch und geräuschgeschirmten Raum auf einem bequemen Stuhl mit dem Kopf in einer Kinn-Kopfstütze. Die Kommunikation zwischen Patient und Untersucher wurde über eine Gegensprechanlage geführt. Der Patient wurde mit einem Closed-Circuit TV-System laufend beobachtet. Während der Registrierung der visuell evozierten Potentiale hatte der Patient seinen Kopf in eine Kinn-Stirnstütze zu plazieren, um einerseits einen konstanten Abstand zum Sehziel einzuhalten, andererseits auch um die Nackenmuskulatur zur Vermeidung von Muskelartefakten tunlichst zu entspannen. Der Patient betrachtete ein 90 cm entferntes 16 Bogengrad grosses rundes Feld, auf das von hinten mit Hilfe eines Projektors ein Schachbrettmuster projiziert wurde, das aus 50 Min. grossen Karos mit 96 % Kontrast und 1,4 log Lambert Leuchtstärke der Hellfelder bestand. Mit einem Feedback kontrollierten Spiegelsystem wurde zweimal pro Sekunde das Bild des Schachbrettmusters von schwarz auf weiss, beziehungsweise weiss auf schwarz verkehrt (Umkehrzeit weniger als 1 msec). Die elektrische Hirnantwort auf 93 Bildwechsel wurde von den unten beschriebenen Ableitpunkten über GRASS P 511-Verstärker im Bandpass von 0,3 bis 100 Hz verstärkt, und in zwei Kanälen eines CAT 1000-Mittelwertcomputers gemittelt. Das EEG wurde mit Hilfe eines Oszilloskops während der Datensammlung visuell überwacht. Zwei GRASS-Becher-Elektroden waren 0,5 und 4 cm oberhalb des Inions in der Mittellinie angebracht und wurden gegen eine Referenzelektrode geschaltet, die bei 30 % der Nasion-Inion-Distanz in der Mittellinie auf dem Vorderhaupt angebracht war.

Die Erdung war am Vertex. Als Haft- und Kontaktmasse wurde GRASS EC-2 Paste benutzt. Das rechte und linke Auge wurde abwechselnd monokular untersucht, und es wurden mindestens zwei Messungen mit Stimulation der oberen Hemiretina von jedem Auge gemacht. Für die Stimulation der oberen Hemiretina wurde der Patient aufgefordert, eine 30 Winkelminuten grosse Markierung am Oberrand des Stimulusfeldes zu fixieren. Das Resultat der Mittelwertrechnung der EEG-Antwort (das evozierte, 'gemittelte Potential) wurde auf Papier mit einem X-Y Plotter ausgeschrieben (256 msec = 16 cm) und mit der Hand ausgemessen.

c) KLICK-STIMULATION

Zur Routine-Stimulation wurden im gleichen elektrisch-akustisch geschirmten Raum binaurale oder monaurale Klicks mit einem GRASS ASM-1 Stimulator erzeugt. Damit wurden Rechteck-Impulse von 0,01 msec Dauer, 80 db SPL, und mit einer Rate von 20 pro Sekunde über einen Kopfhörer der Marke Telex 1470 angeboten. Die Patienten sassen in einem bequemen Lehnstuhl mit verstellbarer Rückenlehne, leicht nach hinten gelehnt. Sie waren instruiert, während der Stimulation die Augen geschlossen zu halten. Bei monauraler Stimulation wurde das kontralaterale Ohr mit weissem Rauschen gleicher Intensität, erzeugt durch den GRASS Generator ASM-1, beschallt.

Zur Registrierung wurden Elektroden auf den beiden Mastoiden und am Vertex angebracht. Verstärkt wurde mit einem Bandpass von 100 - 3000 Hz (6 db-Punkte) mit GRASS P 511-Verstärkern.

Es wurden routinemässig die Antworten für 2000 Klicks im CAT-Mittelwertcomputer in zwei Kanälen berechnet, und wiederum auf Papier mit dem X-Y Plotter ausgeschrieben (1 msec = 1 cm) und mit der Hand ausgemessen. Von jedem Patienten wurden zwischen zwei und zehn gemittelte, evozierte Potentiale berechnet.

Bei 76 der 95 Patienten wurde neben der binauralen Stimulation auch die monaurale Stimulation durchgeführt.

d) AUSWERTUNG

Bei den visuell evozierten Potentialen wurde, wie allgemein üblich, die Latenz der okzipital positiven Welle um 100 msec bei Fixation des Auges am Oberrand des Karomusters (d.h. bei Stimulation der oberen Hemiretina) bewertet. Die selektive Stimulation der oberen Hemiretina wurde benutzt, da die untere etwas längere Latenzzeiten hat, und daher eine Stimulation mit Zentralfixation grössere Latenzvarianz ergibt (Lehmann und Mir 1976). Dabei wurde die Latenz in demjenigen der beiden Kanäle bestimmt, in dem die Antwort die höchste Amplitude erreicht, gemessen als Abweichung von der Nulllinie (= keine Potentialdifferenz zwischen Elektroden, d.h. kurzgeschlossener Eingang der Vorverstärker). Der Norm-Mittelwert von 59 gesunden Augen (30 Probanden) war 99,8 msec, mit einer Standardabweichung von 4,3 msec. Pathologie-Limite war 3 Standardabweichungen über der Norm, also 113 msec. Als Pathologie-Limite der Rechts-Links-Differenz wurde 8 msec angenommen (siehe Lehmann und Mir 1976). Typische normale und pathologische Potentiale werden in Fig. 1, 2 und 3 gezeigt.

Entsprechend den Resultaten der Voruntersuchungen (siehe oben) wurde bei den Klick-evozierten Hirnstamm-Potentialen die Latenz der Welle V und die Latenzdifferenzen zwischen Wellen I und V und Wellen III und V bewertet. Die Messwerte des gleichzeitig registrierten linken und rechten Kanals wurden gemittelt.

Die Normwerte bei binauraler Stimulation und ihre Standardabweichungen sind in Tabelle I gezeigt. Als Limite der Pathologie wurde Normwert + 3 Standardabweichungen angenommen. Keine der Kontrollpersonen hatte Werte ausserhalb dieser Limite. Typische normale Potentiale zeigt Fig. 4; pathologische Potentiale zeigt Fig. 5.

Monaurale Stimulation brachte im Mittel etwa 0,1 msec verlängerte Normwerte (siehe Tabelle II).

Eingeschlossen in die endgültige Untersuchungsserie wurden nur diejenigen der 110 MS-Patienten, bei denen auswertbare Potentiale mit beiden Stimulationsarten erhalten worden waren. Es mussten also messbare Kurven für alle vorgesehenen Latenzmessungen vorliegen. Von den 110 Patienten hatten 8 keine auswertbaren Klick-evozierten Potentiale, und 10 keine auswertbaren visuell evozierten Potentiale; insgesamt mussten 15 Fälle ausgeschieden werden; damit war die endgültige Zahl der mit beiden Methoden untersuchten Patienten 95. Von diesen wurden 76 Patienten nicht nur mit binauraler Klick-Stimulation, sondern auch mit monauraler Klick-Stimulation untersucht.

e) KLASSIFIKATION der MS-PATIENTEN

Die Krankengeschichten der zugewiesenen Patienten mit möglicher, wahrscheinlicher oder sicherer MS wurden durchgesehen. Unsere Diagnose-Kriterien gehen grundsätzlich von den McAlpine-Kriterien aus (McAlpine, Lumsden und Acheson 1972). Trotz breiter Verwendung der McAlpine-Kriterien ergaben sich jedoch Interpretations-Unterschiede zwischen verschiedenen Autoren (Chiappa, Harrison, Brooks und Young 1980), da zahlreiche Bewertungs-Fragen offen bleiben, und da generelle Probleme bei der Definition der MS bestehen. Wir entschlossen uns, möglichst einfache Kriterien anzuwenden, um eine nicht-ambivalente Klassifizierung zu erreichen. Dabei blieben zum Beispiel Liquor-Daten unberücksichtigt. Kimura (1975) benutzte genau die gleichen Kriterien wie wir.

Die Diagnoseklassifikation wurde folgendermassen vorgenommen: Als sichere MS wurden Fälle akzeptiert, die mehr als eine Läsion und mehr als einen Krankheits-schub durchgemacht hatten. Als wahrscheinliche MS wurden die Fälle akzeptiert, die mehr als eine Läsion oder mehr als einen Krankheitsschub durchgemacht hatten. Als mögliche Fälle wurden diejenigen klassifiziert, die nur eine Läsion in einem Krankheitsschub mitgemacht hatten. Anamnestisch überzeugende Berichte einer durchgemachten Sehstörung oder einer durchgemachten Serie von Schwindelzuständen wurden bei berichteter nachfolgender restitutio ad integrum als Schub akzeptiert. Resultate der Untersuchung mit evolierten Potentials wurden für diese initiale Klassifizierung nicht berücksichtigt. Von den 95 Fällen der Serie waren 31 sichere MS, 32 wahrscheinliche MS und 32 mögliche MS-Patienten.

III. RESULTATE

Tabelle III gibt eine Uebersicht über die Gesamtbefunde. Für die drei Stufen der Sicherheit der MS-Diagnose sind die Zahlen der Patienten aufgeführt, die in der Untersuchung mit visuell evozierten Potentialen (Tabelle III A) oder Hirnstamm-evozierten Klick-Potentialen (Tabelle III B) bei anamnestisch-klinisch unauffälligem Zustand des jeweils untersuchten Systems normale beziehungsweise pathologische Potential-Befunde zeigten, und die Zahlen der Patienten, die die bei anamnestisch-klinischer Störung des jeweils untersuchten Systems normale oder pathologische Befunde zeigten.

Von den insgesamt 95 Patienten hatten insgesamt 50 pathologische visuell evozierte Potentiale und 22 pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale. Der Unterschied der Häufigkeit pathologischer Befunde mit den beiden Methoden ist im Chi-Quadrat-Test signifikant $p \ll 0,075$. Für die Nützlichkeit der Untersuchungen ist jedoch nicht entscheidend die Gesamthäufigkeit pathologischer Befunde, sondern die Häufigkeit pathologischer Befunde bei den Fällen, die klinisch und anamnestisch keinen Anhalt für eine Störung des betreffenden Systems zeigten. Von unseren 95 Patienten hatten, wie Tabelle III zeigt, 29 von 63 Patienten bei normaler Anamnese und Befund im visuellen System pathologische visuell evozierte Potentiale und 9 von 45 Patienten bei normaler Anamnese und Befund im Bereich des Hirnstamms pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale; dieser Häufigkeitsunterschied der beiden Untersuchungsarten ist im Chi-Quadrat-Test signifikant mit $p \ll 0,01$.

Wenn die praktisch interessanten Untergruppen der möglichen und wahrscheinlichen MS-Fälle betrachtet werden, so finden sich in etwa 50 % (21 von 51 Patienten) mit unauffälliger Anamnese und normalem klinischen Befund im visuellen System pathologische visuell evozierte Potentiale, und bei ungefähr 20 % (7 von 34 Patienten) mit unauffälliger Anamnese und normalem Befund im Hirnstammbereich pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale.

Die möglichen und wahrscheinlichen MS-Fälle wurden nun daraufhin durchgesehen, ob die allfälligen pathologischen Befunde bei den Untersuchungen mit visuell oder Klick-evozierten Potentialen eine verbesserte Sicherheit der MS-Diagnose ermöglichten. Das konnte naturgemäss nur in Fällen sein, die weder anamnestisch noch klinisch einen Hinweis auf eine Läsion im visuellen System oder im Hirnstamm hatten. Pathologische Befunde bei den Untersuchungen mit evozierten Potentialen brachten bei 10 der 32 möglichen MS-Fälle eine Verbesserung der Diagnose (zu "wahrscheinlichen" Klassifizierungen); in 8 dieser 10 Fälle waren die pathologischen Befunde bei den visuell evozierten Potentialen dafür ausschlaggebend (3 dieser Fälle hatten auch pathologische Klick-evozierte Potentiale); In 2 dieser 10 Fälle waren die pathologischen Klick-evozierten Potentiale ausschlaggebend (keiner der beiden Fälle hatte pathologische visuell evozierte Potentiale).

Bei 11 der 32 wahrscheinlichen Fälle wurde durch die Untersuchung der evozierten Potentiale die Diagnosesicherheit erhöht (sie wurden als sichere Fälle klassifiziert).,

In allen 11 Fällen fanden sich pathologische visuell evozierte Potentiale, 4 der Patienten hatten gleichzeitig pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale. Insgesamt wurden also von den 64 möglichen und wahrscheinlichen MS-Fällen 19 durch die pathologischen Befunde im visuell evozierten Potential sicherer klassifiziert und 8 durch die pathologischen Befunde im Klick-evozierten Hirnstamm-Potential sicherer klassifiziert; der Häufigkeitsunterschied der Effizienz der beiden Untersuchungsmethoden ist signifikant im Chi-Quadrat-Test mit $p < 0,035$.

Zusammenfassend zeigen die Resultate, dass die visuelle Stimulation etwa doppelt so häufig wie die Klick-Stimulation pathologische Befunde bringt. Wichtig ist dabei die Tatsache, dass mit Ausnahme zweier Fälle, die nur durch die Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale sicherer klassifiziert wurden, die Klick-Stimulation keine Klärung der Diagnose erzielte, die nicht auch durch die visuelle Stimulation erreicht wurde.

Ein besonders wichtiges Gebiet sind diejenigen Fälle, die eine rein spinale Symptomatik zeigen. Bei 10 der 32 möglichen MS-Fälle war dies der Fall; in 5 dieser 10 Fälle fanden sich pathologische visuell evozierte Potentiale, in 2 dieser Fälle fanden sich auch pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale. Bei 11 der 32 wahrscheinlichen MS-Fällen bestand ein rein spinales Bild; bei 9 dieser 11 Fälle fanden sich pathologische visuell evozierte Potentiale; 4 der Fälle hatten gleichzeitig pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale.

Also: Bei den 21 möglichen und wahrscheinlichen MS-Fällen, die eine ausschliesslich spinale Symptomatik zeigten und damit möglicherweise an spinalen Raumforderungen litten, wurden in 14 Fällen pathologische visuell evozierte Potentiale, und davon in 6 Fällen auch pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale festgestellt. Der Unterschied der Häufigkeit pathologischer Befunde mit den beiden Untersuchungsmethoden war im Chi-Quadrat-Test signifikant mit $p < 0,25$.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch bei der spinalen Symptomatik die Abklärung durch visuell evozierte Potentiale der durch Klick-evozierte Potentiale deutlich überlegen ist.

Von den insgesamt 76 Fällen der Serie, die nicht nur mit binauraler, sondern auch mit monauraler Klick-Stimulation (sowohl rechts als auch links) untersucht wurden, hatten 14 pathologische Befunde bei binauraler Stimulation und weitere 4 auch pathologische Befunde in den monauralen durch Klicks evozierten Hirnstamm-Potentialen (siehe Tabelle IV). Die niedrigere Häufigkeit pathologischer Befunde bei durch monaurale Klick-Stimulation evozierten Hirnstamm-Potentialen der ersten 76 Patienten (14 = 18,5 %) gegenüber der grösseren Häufigkeit pathologischer Befunde bei den nur mit binauralen Reizen ausgelösten Potentialen der nächsten 19 unserer insgesamt 95 Patienten (8 = 42 %) ist im Chi-Quadrat-Test nicht verlässlich, mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von 9 %.

Diese etwas grössere Häufigkeit der pathologischen Befunde bei den nur binaural untersuchten Patienten kommt wohl daher, dass dies vorzugsweise schwerere Fälle waren, bei denen auf eine monaurale Untersuchung verzichtet wurde. Der Häufigkeitsunterschied pathologischer Befunde bei den monaural und binaural untersuchten 76 Patienten (monaural 18, binaural 14) ist nicht signifikant im Chi-Quadrat-Test. Wichtiger jedoch als die statistische Nichtsignifikanz des Unterschiedes erscheint die Tatsache, dass für keinen der vier nur monaural pathologischen Fälle in Praxi ein diagnostischer Vorteil entstand, sei es als Sicherung der Diagnose oder bei spinalen Bildern als Hinweis auf einen zweiten Herd im Kopfbereich und damit Unwahrscheinlichkeit eines rein spinalen raumfordernden Prozesses.

IV. DISKUSSION

Die Antwort auf die in der Einleitung gestellte Frage nach dem Vergleich der klinischen Nützlichkeit der Untersuchungen mit visuell evozierten Potentialen und mit Klick- evozierten Hirnstamm-Potentialen fällt eindeutig zugunsten der visuell evozierten Potentiale aus. Die absolute Häufigkeit pathologischer Befunde ist im Durchschnitt bei den visuellen Potentialen doppelt so hoch als bei den Klick-Potentialen; wichtiger noch ist die Beobachtung, dass von den auswertbaren 95 Fällen in 19 Fällen eine vergrößerte Diagnose Sicherheit allein durch die visuell evozierten Potentiale erreicht werden konnte, während dies allein mit den Klick-Potentialen signifikant seltener, nur in 8 Fällen, möglich war. Trotzdem halten wir fest, dass die Klick-Untersuchung bei normalem Resultat der visuellen Potentiale diagnostisch nützlich sein kann: in zwei Fällen mit normalen visuellen Potentialen konnte aufgrund der pathologischen Klick-Potentiale eine Diagnose-Verbesserung erreicht werden. Praktisch sehr wichtig ist natürlich der Hinweis auf intrakranielle Symptomatik, dem pathologische evozierte Potential-Befunde bei klinischen Querschnitts-Bildern geben können (siehe auch Robinson und Rudge 1977; Stockard, Stockard und Sharbrough 1977; Diener 1980; Mastaglia, Black, Gala und Collins 1980); immerhin war dies in unserem vorliegenden Material bei zweidrittel der Querschnitts-Patienten der Fall (14 von 21 Untersuchten).

Unsere Resultate einer systematischen Prüfung der Ausbeute an pathologischen Befunden bei den visuellen Potential-Untersuchungen zeigte Häufigkeiten der Pathologie, die den in der Literatur angegebenen etwa vergleichbar sind. Die Pathologie-Häufigkeiten bei 11 in der Literatur berichteten Untersuchungen

(Halliday, McDonald und Mushin 1973; Lowitzsch, Kuhnt, Sakmann, Maurer, Hopf, Schott und Thäter 1976; Mastaglia, Black und Collins 1976; Celesia und Daly 1977; Chain, Mallecourt, Leblanc und Lhermitte 1977; Hennerici, Wenzel und Freund 1977; Matthews, Small, Small und Pountney 1977; Collins, Black und Mastaglia 1978; Kaye, Rosjo und Kass 1978; Nilson 1978; Diener 1980) ergaben, bei erheblicher Streuung zwischen den Berichten, im Median 81 %, 61 % und 38 % pathologische visuelle Potential-Befunde bei sicheren, wahrscheinlichen und möglichen MS-Fällen. Unsere entsprechenden Zahlen (Tabelle V) sind mit 68 %, 50 % und 41 % generell vergleichbar, wenn auch bei sicheren und wahrscheinlichen Fällen etwas tiefer.

Unsere bei schwereren Fällen niedrigeren Häufigkeiten der pathologischen Potential-Befunde sind wohl in erster Linie durch die grundsätzliche Strategie unserer Probanden-Definition erklärbar, wobei die nicht mit beiden Untersuchungs-Verfahren auswertbaren Patienten (15 der ursprünglich 110 Patienten) von der weiteren Statistik ausgeschlossen wurden; 10 dieser Patienten hatten keine verlässlich auswertbaren visuellen Potentiale, und wären von mehreren Autoren deshalb als pathologisch bewertet worden. Ein nächster Grund für unsere etwas niedrigeren Prozente ist unser konservativeres Bewertungskriterium von 3 Standard-Abweichungen über dem Norm-Mittel als Pathologie-Limite; üblicherweise akzeptiert man 2, allenfalls 2,5 Standard-Abweichungen über der Norm (z.B. Diener 1980), was jedoch unseres Erachtens die Gefahr der falsch als pathologisch beurteilten Befunde unerwünscht erhöht. Weiter haben manche der Autoren zusätzlich "Form-Veränderungen"- ein objektiv nicht verlässlich beschreibbares Kriterium der Kurvenform- als pathologisch bewertet, und wieder andere haben zusätzlich Amplituden-Messungen benutzt.

Da absolute Amplituden von der Dicke der Kopfschwarte und von der Schädeldicke entscheidend bestimmt sind, kommt ihnen unseres Erachtens nur sehr beschränkte Aussagekraft zu. Zusätzlich spielt bei den oben zitierten Arbeiten natürlich gegebenenfalls die Auswahl der Patienten für die Studie eine Rolle; besonders bei den sicheren Fällen wurden häufig besonders ausgewählt schwere Fälle untersucht.

Aehnliche Gesichtspunkte wie für visuell evozierte Potentiale gelten auch für die Hirnstammpotentiale. Die höher liegenden Prozentzahlen pathologischer Klick-Hirnstamm-Potential-Befunde anderer Autoren stammen in der Regel von ausgewählt schweren Fällen, und sind bewertet mit einem Pathologie-Kriterium von weniger als drei Standard-Abweichungen (z.B. Robinson und Rudge 1975; Robinson und Rudge 1977; Lacquaniti, Benna, Gilli, Troni und Bergamasco 1979).

Bei Arbeiten, die zum Teil sehr hohe Prozentwerte für die pathologischen Befunde angeben, wurden Amplituden- und Latenz-Kriterien zusammen berücksichtigt. Bemerkenswert ist aber, dass bei ausschliesslicher Berücksichtigung nur der Latenz-Kriterien auch in diesen Arbeiten die Prozentwerte der pathologischen Befunde deutlich erniedrigt sind (z.B. Robinson und Rudge 1975; Stockard und Rossiter 1977; Stockard, Stockard und Sharbrough 1977).

Amplituden- oder Wellenformkriterien sind auch bei Klick-evozierten Hirnstamm-Potentialen von mehreren Autoren als unzuverlässig bewertet worden. Chiappa, Gladstone und Young 1979 warnen z.B. allgemein vor Ueberbewertung der Amplituden; Chiappa und Mitarbeiter berichteten weiter, dass es bei gesunden Probanden

sechs verschiedene Muster der Wellen IV - V und zwei verschiedene Muster der Wellen III gibt, was offenbar Formbeurteilungen sehr schwierig macht. Rowe (1978) bewertete die Amplitude V als unzuverlässig für die Bestimmung einer Läsion. Lacquaniti, Benna, Gilli, Troni und Bergamasco (1979) berichteten, dass die Amplitude bei gesunden Probanden dermassen variabel ist, so dass sie nicht aussagekräftig ist zur Bestimmung einer Läsion. Starr und Achor (1975) stellten fest, dass Messungen der Amplitude grosse interindividuelle Unterschiede aufweisen. Wie allgemein bekannt, beeinflusst die Dicke der Kopfschwarte und die Schädeldicke die Amplitude der Potentiale; deswegen ist nicht zu erwarten, dass die Amplitude ein homogenes Mass für Normalität der Hirnfunktionen sein kann. Ueber Stabilität und Zuverlässigkeit der Latenz-Kriterien wurde dagegen von allen Autoren immer wieder übereinstimmend berichtet.

Unsere Pathologie-Häufigkeiten stimmen sowohl für visuell evozierte als auch für Klick-evozierte Potentiale bei den diagnostisch wichtigen Häufigkeiten der pathologischen Befunde in Fällen mit unauffälliger Anamnese und Klinik erstaunlich gut mit den von Chiappa, Harrison, Brooks und Young (1980) berichteten Zahlen überein, wie die Tabelle V sogar für die Untergruppen zeigt.

Chiappa benutzt, wie auch wir, die 3 Standard-Abweichungs-Grenze als Pathologie-Kriterium. Beim Vergleich der Pathologie-Häufigkeit aller Fälle findet Chiappa, wie Tab. V zeigt, gleich häufig pathologische visuelle Potentiale, aber deutlich häufiger pathologische Klick-Potentiale, als wir (32 %, bei uns 23 % der

Fälle). Dies ist dadurch verständlich, dass die Chiappa-Gruppe nicht nur Latenzdifferenzen wie wir, sondern auch Amplituden-Differenzen und zusätzlich das Fehlen der Welle V als Amplituden-Abnormität bewertet (siehe aber Rowe 1978), der das Fehlen der Wellen II, III und V auch bei gesunden Probanden feststellen konnte).

Es ist noch festzuhalten, dass die häufigste Abnormität bei den Befunden der Chiappa-Gruppe in der Amplitude der Welle V war. Wichtig ist uns, dass die zusätzliche Ausbeute der Laborbefunde bei Berücksichtigung der Amplituden-Differenzen die Fälle betrifft, bei denen anamnestisch und klinisch schon Hirnstamm-Pathologie bekannt war. Bei den diagnostisch wichtigen Fällen mit unauffälliger Hirnstamm-Anamnese und Klinik sind unsere Pathologie-Häufigkeiten nicht geringer als die der Chiappa-Gruppe (Tab. V).

Buchwald und Huang (1975), Thornton (1975), Starr und Hamilton (1976), Stockard und Rossiter (1977) und Chiappa, Harrison, Brooks und Young (1980) befürworten monaurale statt binaurale Untersuchungen. Robinson und Rudge (1975) schlugen binaurale Stimulation vor. Wenn beide Ohren getrennt untersucht werden, verdoppelt sich naturgemäss die Untersuchungsdauer gegenüber der binauralen Stimulation, was nicht wünschenswert ist, und nur bei besserer diagnostischer Ausbeute sinnvoll erscheint. Wir schlagen binaurale Stimulation vor, auch auf Grund unserer Beobachtung, dass zwar 18 von den 76 Patienten, bei denen wir die Ohren getrennt untersucht haben, pathologische Befunde hatten, jedoch 14 von ihnen auch bei binauraler Stimulation pathologisch waren (siehe auch Tab. IV; Prozentunterschied nicht signifikant), und in keinem Fall der monaural evozierte

pathologische Klick-Befund für die Klärung der Diagnose weiterhalf. Die gute Uebereinstimmung der Häufigkeit klinisch relevanter Befunde mit Klick-Potentialen zwischen Chiappa, Harrison, Brooks und Young (1980) bei monauraler Untersuchung und unserem binaural gewonnenen Material (Tab. V) unterstützt weiter die von uns befürwortete schnellere binaurale Untersuchung.

Wir glauben zusammenfassend, dass nur tragbare Untersuchungszeiten und einfache, klar definierbare Beurteilungs-Strategien für die Auswertung der Potentiale und konservative Pathologie-Bewertung in der Praxis sinnvoll sind. In der Auswertung erscheint daher die Beschränkung auf Latenzwerte und die Festsetzung der Pathologie-Limite auf Norm plus 3 Standardabweichungen richtig.

Da, wie dargelegt, die Ausbeute an diagnostisch nützlichen Befunden für die Frühdiagnose der MS bei den Klick-evozierten Hirnstamm-Potentialen generell gering ist, sollten zuerst die visuell evozierten Potentiale untersucht werden. Erst im Fall eines Normalbefundes mit visuellen Potentialen sollten zum weiteren Ausschluss die Klick-Potentiale herangezogen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Nacheinander wurden 95 (31 sichere, 32 wahrscheinliche und 32 mögliche) MS-Patienten sowohl mit Klick-evozierten Hirnstamm-Potentialen als auch mit Schachbrett-evozierten visuellen Potentialen untersucht. Die Pathologie-Limite der evozierten Potentiale war als 3 Standardabweichungen über dem Mittel der Latenzwerte der Gesunden definiert. Bei den visuell evozierten Potentialen wurde die Latenz der okzipital positiven Welle um 100 ms gemessen, bei den Klick-evozierten Hirnstamm-Potentialen die Latenzdifferenzen der Wellen III - V, I - V und die Latenz der Welle V. Pathologische visuell-evozierte Potentiale fanden sich bei 68 % / 50 % / 41 % der sicheren/wahrscheinlichen/möglichen MS-Erkrankungen. Pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale fanden sich bei 32 % / 28 % / 9 % der entsprechenden Gruppen. 11 der wahrscheinlichen MS-Erkrankungen zeigten ausschliesslich spinale Symptome von diesen hatten 9 pathologische visuell evozierte Potentiale (4 auch pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale). 10 der möglichen MS-Erkrankungen hatten nur spinale Symptome; 5 davon hatten pathologische visuell evozierte Potentiale (2 auch pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale). Erhöhte Diagnose-Sicherheit wurde durch pathologische visuell evozierte Potentiale bei 11 der 32 wahrscheinlichen MS-Erkrankungen erreicht (4 davon hatten auch pathologische Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale); 10 der 32 möglichen MS-Erkrankungen wurden sicherer (als "wahrscheinlich") eingestuft, auf Grund pathologischer visuell evozierter Potentiale 8 mal und auf Grund pathologischer Klick-evozierter Hirnstamm-Potentiale 2 mal (beide mit normalen visuell evozierten Potentialen).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass visuell-evozierte Potentiale deutlich nützlicher als Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale für die MS-Frühdiagnose und für die Klärung spinaler Symptomatik sind; jedoch kann in einzelnen Fällen die Untersuchung mit Klick-evozierten Hirnstamm-Potentialen zur Diagnose entscheidend beitragen.

Monaurale Stimulation war für die Verbesserung der Diagnose Sicherheit nicht effektiver als die schneller durchführbare binaurale Untersuchung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Asselmann, P., Chadwick, D.W. and Marsden, C.W.,
Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis,
Brain, 98, 1975, pp. 261 - 282
2. Buchwald, J.S. and Huang, C.M.,
Far-field acoustic response: origins in the cat,
Science, 189, 1975, pp. 382 - 384
3. Celesia, G.G. and Daly, R.F.
Effects of aging on visual responses,
Arch. Neurol., 34, 1977, pp. 403 - 407
4. Chain, F., Mallecourt, J., Leblanc, M. and Lhermitte, F.,
Apport de l'enregistrement des potentiels évoqués
visuels au diagnostic de la sclérose en plaques,
Rev. Neurol., 133, 1977, pp. 81 - 88
5. Chiappa, K.H., Gladstone, K.J. and Young, R.R.,
Brainstem auditory evoked responses,
Arch. Neurol., 36, 1979, pp. 81 - 87
6. Chiappa, K.H., Harrison, J.L., Brooks, E.B. and
Young, R.R.,
Brain stem auditory evoked responses in 200 patients
with multiple sclerosis,
Ann. Neurol., 7, 1980, pp. 135 - 143
7. Collins, D.W.K., Black, J.L. and Mastaglia, F.L.,
Pattern reversal visual evoked potential,
J. Neurol., 36, 1978, pp. 83 - 95
8. Diener, H. Ch.,
Methodik und klinische Anwendung visuell evozierter
Potentiale in der Neurologie,
Nervenarzt, 51, 1980, S. 159 - 167
9. Halliday, A.M., McDonald, W.I. and Mushin, J.,
Visual evoked response in diagnosis of multiple
sclerosis,
Brit. Med. J., 4, 1973, pp. 661 - 664
10. Hennerici, M., Wenzel, D. and Freund, H.J.,
The comparison of small size rectangle and checked-
board stimulation for the evaluation of delayed visual
evoked responses in patients suspected to multiple
sclerosis,
Brain, 100, 1977, pp. 119 - 136

11. Ikuta, F. and Zimmermann, H.M.,
Distribution of plaques in seventy autopsy cases of
multiple sclerosis in the United States,
Neurology (Mineapolis), 26 (6), 1976, pp. 26 - 28
12. Jewett, D.L., Romano, M.N. and Williston J.S.,
Human auditory evoked potentials possible brainstem
components detected on the scalp,
Science, 167, 1970, pp. 1517 - 1518
13. Jewett, D.L. and Williston, J.S.,
Auditory evoked far fields averaged from the scalp
of humans,
Brain, 94, 1971, pp. 681 - 696
14. Kaye, K., Rosjo, O. and Kass, B.,
Practical application of patterned visual evoked
responses in multiple sclerosis,
Acta Neurol. Scand., 57, 1978, pp. 317 - 324
15. Kimura, J.,
Electrically elicited blink reflex in diagnosis of
multiple sclerosis,
Brain, 98, 1975, pp. 413 - 426
16. Lacquaniti, F., Benna, P., Gilli, M., Troni, W. and
Bergamasco, B.,
Brainstem auditory evoked potentials and blink reflex
in quiescent multiple sclerosis,
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 47, 1979, pp. 607-610
17. Lehmann, D. und Mir, Z.,
Methodik und Auswertung visuell evozierter EEG-Poten-
tiale bei Verdacht auf multiple Sklerose,
J. Neurol., 213, 1976, pp. 97 - 103
18. Lehmann, D., Gabathuler, U. and Baumgartner, G.,
Right/left differences of median nerve evoked scalp
potentials in multiple sclerosis,
J. Neurol., 221, 1979, pp. 15 - 24
19. Lehmann, D., Gabathuler, U., Soukos, I., Skrandies, W.
und Baumgartner, G.,
Nutzen evozierter EEG-Potentiale für die MS-Früh-
diagnostik: visuelle versus akustische und sensorische
Reizung,
In: Fortschritte der technischen Medizin in der neuro-
logischen Diagnostik und Therapie, (Gemeinsame Arbeits-
tagung Wien 3.-6. Okt. 1979), Herausgegeben von
H. Reisner und G. Schnaberth, Wien 1980, pp. 225 - 228

20. Lowitzsch, K., Kuhnt, U., Sakmann, CH., Maurer, K., Hopf, H.C., Schott, D. and Thäter, K.,
Visual pattern evoked responses and blink reflexes
in assessment of MS-diagnosis,
J. Neurol. 213, 1976, pp. 17 - 32
21. Lumsden, C.E.,
The neuropathology of multiple sclerosis, pp. 217 - 309,
In: Handbook of clinical neurology, Vinken P.J. and
Bruyn G.W (Eds.), Vol 9, Amsterdam, North-Holland, 1970
22. Mastaglia, F.L., Black, J.L. and Collins, D.W.K.,
Visual and spinal evoked potentials in diagnosis of
multiple sclerosis
Br. Med. J. II, 1976, p. 732
23. Mastaglia, F.L., Black, J.L., Cala, L.A. and Collins, D.W.K.,
Electrophysiology and avoidance of invasive neuroradio-
logy in multiple sclerosis
Lancet, 19, 1980, p. 144
24. Matthews, W.B., Small, D.G., Small, M. and Pountney, E.,
Pattern reversal evoked visual potential in the
diagnosis of multiple sclerosis,
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 40, 1977, pp. 1009 - 1014
25. Maurer, K., marneros, A., Schäfer, E. and Leitner, H.,
Early auditory evoked potentials (EAEP) in vertebral
basilar insufficiency,
Arch. Psychiat. Nervenkr., 227, 1979, pp. 367 - 376
26. McAlpine, D., Lumsden, C.E. and acheson, E.D.,
Multiple sclerosis: a reapraisal,
Churchill livingstone, Edinburgh, 1972, pp. 225 - 228
27. McDonald, W.I. and Sears, T.A.,
The effects of experimental demyelination on
conduction in the central nervous system,
Brain, 93, 1970, pp. 583 - 598
28. Nilson, B.Y.
Visual evoked responses in multiple sclerosis:
comparison of two methods for pattern reversal,
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41, 1978, pp. 499 - 504
29. Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I. and
Galambos, R.,
Human auditory evoked potentials I: evaluation of
components,
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 36, 1974,
pp. 179 - 190

30. Robinson, K. and Rudge, P.,
Auditory evoked responses in multiple sclerosis,
Lancet, 1, 1975, pp. 1164 - 1166
31. Robinson, K. and Rudge, P.,
Abnormalities of the auditory evoked potentials
in patients with multiple sclerosis,
Brain, 100, 1977, pp. 19 - 40
32. Robinson, K. and Rudge, P.,
The stability of the auditory evoked potentials in
normal man and patients with multiple sclerosis,
J. Neurol. Sci., 36, 1978, pp. 147-156
33. Rowe, M.J.,
Normal variability of the brain stem auditory evoked
response in young and old adult subjects,
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 44, 1978,
pp. 459 - 470
34. Starr, A. and Achon, J.,
Auditory brain stem responses in neurological disease
Arch. Neurol., 32, 1975, pp. 761 - 768
35. Starr, A. and Hamilton, A.E.,
Correlation between confirmed sites of neurological
lesions and abnormalities of far-field auditory brainstem
responses
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 41, 1976,
pp. 595 - 608
36. Starr, A.,
Sensory evoked potentials in clinical disorders of the
nervous system,
Ann. Rev. Neurosci., 1, 1978, pp. 103 - 127
37. Stockard, J.J., Rossiter, V.S., Widerholt, W.C. and
Kobayashi, R.M., Brainstem auditory evoked responses
ins suspected central pontine myelinolysis,
Arch. Neurol. 33, 1976, pp. 726 - 728
38. Stockard, J.J., Rossiter, V.S., Jones, T.A. and
Sharrouh, F.W.,
Effects of centrally acting drugs on brainstem auditory
responses,
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 43, 1977,
pp. 550 - 551
39. Stockard, J.J. and Rossiter, V.S.,
Clinical and pathologic correlates of brain stem
auditory response abnormalities,
Neurology, 27, 1977, pp. 316 - 325

40. Stockard, J.J., Stockard, J.E. and Sharbrough, F.W.,
Detection and localization of occult lesions with
brainstem auditory responses,
Mayo Clin. Proc., 52, 1977, pp. 761 - 769
41. Stockard, J.J., Stockard, J.E. and Sharbrough, F.W.,
Nonpathologic factors influencing brainstem auditory
evoked potentials,
Am J. EEG Technol., 18, 1978, pp. 177 - 209
42. Thornton, A.R.D.
Bilaterally recorded early acoustic responses,
Scand. Audiol., 4, 1975, pp. 173 - 181

	Latenzdifferenz III - V	Latenzdifferenz I - V	Latenz V
$\bar{x} \pm SD$	1.81 $\pm$ 0.14	3.86 $\pm$ 0.20	5.51 $\pm$ 0.22
Limite	2.2	4.5	6.2

Tab. I Latenzen und Latenzdifferenzen der bewerteten Wellen (Mittelwert zwischen beiden Kanälen, in msec) und ihre Standardabweichungen von 40 Gesunden bei binauraler Klick-Stimulation, und Limite (des Normbereichs) für Diagnose-Zwecke (Mittelwert + 3 SD).

Reizung	Latenzdifferenz III - V	Latenzdifferenz I - V	Latenz: V
Binaural	1.82 $\pm$ 0.15	3.87 $\pm$ 0.21	5.49 $\pm$ 0.23
Monaural re.	1.92 $\pm$ 0.18	3.96 $\pm$ 0.22	5.60 $\pm$ 0.23
Monaural li.	1.95 $\pm$ 0.19	3.98 $\pm$ 0.21	5.60 $\pm$ 0.22

Tab. II Latenzen und Latenzdifferenzen der bewerteten Wellen (Mittelwerte zwischen beiden Kanälen, in msec), und ihre Standardabweichungen, von 34 Gesunden bei binauraler und monauraler Klick-Stimulation (Beachte, dass die binauralen Werte dieser Kontrollgruppe sehr ähnlich den in Tab. I gegebenen Normwerten von 40 Kontrollpersonen sind.)

A.	Vis.System Anamnese/Klinik	normal		pathol.		alle	
	Visuelle evoz. Potentiale	normal	pathol.	normal	pathol.	pathol.	alle
	MS sicher	4	8 (67%)	6	13 (68%)	21 (68%)	31
	MS wahrsch.	12	13 (52%)	4	3 (43%)	16 (50%)	32
	MS möglich	18	8 (31%)	1	5 (83%)	13 (41%)	32
	alle Fälle	34	29 (46%)	11	21 (66%)	50 (53%)	95

B.	Hirnstamm Anamnese/Klinik	normal		pathol.		alle	
	Klick-evoziert. Potentiale	normal	pathol.	normal	pathol.	pathol.	alle
	MS sicher	9	2 (18%)	12	8 (40%)	10 (32%)	31
	MS wahrsch.	11	4 (27%)	12	5 (29%)	9 (28%)	32
	MS möglich	16	3 (16%)	13	0 (0%)	3 (9%)	32
	alle Fälle	36	9 (20%)	37	13 (33%)	22 (23%)	95

Tab. III Häufigkeit pathologischer Befunde (Zahl der Fälle) der evozierten Potentiale und damit kombinierter Normalität oder Pathologie in Anamnese und klinischem Befund des (A) visuellen Systems oder (B) Hirnstamms, bei den 95 mit beiden Methoden auswertbar untersuchten Fällen. Die pathologischen Fälle sind auch als Prozente aller Fälle der jeweiligen Gruppen angegeben.

A.	Vis.System Anamnese/Klinik	normal		pathol.		alle	
	Vis.evoz.Pot.	normal	pathol.	normal	pathol.	pathol.	alle
	MS sicher	4	7 (64%)	6	10 (63%)	17 (63%)	27
	MS wahrsch.	10	9 (47%)	3	4 (57%)	13 (50%)	26
	MS möglich	13	5 (28%)	1	4 (80%)	9 (39%)	23
	alle Fälle	27	21 (44%)	10	18 (64%)	39 (51%)	76

B.	Hirnstamm Anamnese/Klinik	normal		pathol.		alle	
	Hirnstamm ev. Pot. binaural	normal	pathol.	normal	pathol.	pathol.	alle
	MS sicher	9	1 (10%)	11	6 (35%)	7 (26%)	27
	MS wahrsch.	10	3 (23%)	10	3 (23%)	6 (23%)	26
	MS möglich	13	1 (7%)	9	0 (0%)	1 (41%)	23
	alle Fälle	32	5 (14%)	30	9 (23%)	14 (19%)	76

C.	Hirnstamm Anamnese/Klinik	normal		pathol.		alle	
	Hirnstamm ev. Pot. monaural	normal	pathol.	normal	pathol.	pathol.	alle
	MS sicher	8	2 (20%)	11	6 (35%)	8 (30%)	27
	MS wahrsch.	10	3 (23%)	10	3 (23%)	6 (23%)	26
	MS möglich	10	4 (29%)	9	0 (0%)	4 (17%)	23
	alle Fälle	28	9 (24%)	30	9 (23%)	18 (24%)	76

Tab. IV Häufigkeit pathologischer Befunde (Zahl der Fälle) der evozierten Potentiale und damit kombinierter Normalität oder Pathologie in Anamnese und klinischem Befund des (A) visuellen Systems, des (B) Hirnstamms mit binauraler Klick-Stimulation, des (C) Hirnstamms mit monauraler Klick-Stimulation, bei den 76 mit allen drei Methoden untersuchten Fällen. Die pathologischen Fälle sind auch als Prozente aller Fälle der jeweiligen Gruppen angegeben.

A. Visuell evozierte Potentiale, pathologische Ergebnisse

	Fälle mit unauf- fälliger Anamnese und Klinik des visuellen Systems		alle Fälle	
	Chiappa et al.	Wir	Chiappa et al.	Wir
MS sicher	70 %	67 %	81 %	68 %
MS wahrscheinlich	48 %	52 %	52 %	50 %
MS möglich	23 %	31 %	24 %	41 %
alle Fälle	46 %	46 %	56 %	53 %

B. Klick-evozierte Potentiale, pathologische Ergebnisse

	Fälle mit unauf- fälliger Anamnese und Klinik des Hirn- stammes		alle Fälle	
	Chiappa et al.	Wir	Chiappa et al.	Wir
MS sicher	19 %	18 %	47 %	32 %
MS wahrscheinlich	21 %	27 %	21 %	28 %
MS möglich	24 %	16 %	22 %	9 %
alle Fälle	21 %	20 %	32 %	23 %

Tab. V Häufigkeiten (in %) pathologischer Potential-Befunde im Kollektiv (N = 202) von Chiappa et al. (1980) und in unserem Material (N = 95). Beachte, dass die Daten von Chiappa nicht für beide Untersuchungsarten an den gleichen Patienten erhoben wurden. Beachte, dass Chiappa et al. die Klick-Potentiale mit von uns verschiedenen Methoden auslöst und bewertet.

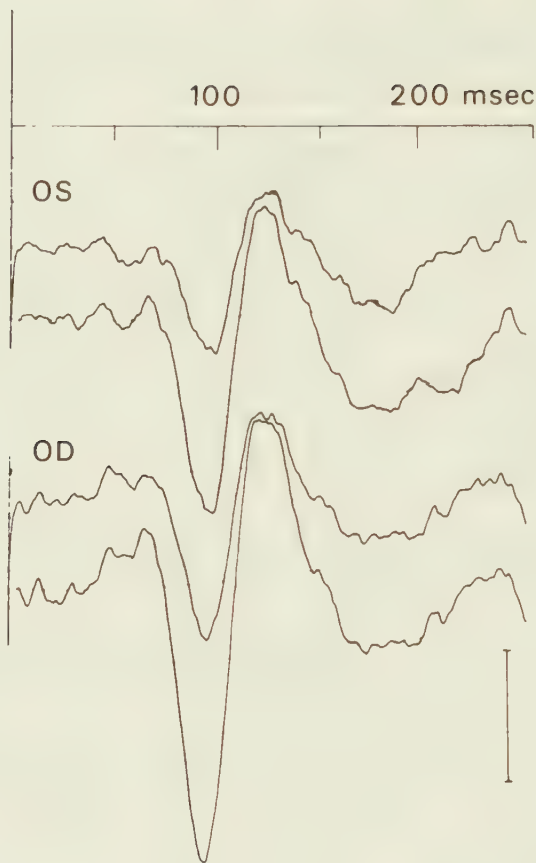


Fig. 1 Gemittelte visuell evozierte Potentiale einer normalen Versuchsperson. Oben (OS) Stimulation des linken, unten (OD) Stimulation des rechten Auges. Oberes Potential jeweils von der anterioren okzipitalen Elektrode, unteres von der posterioren okzipitalen Elektrode, gegen die Vorderhauptelektrode registriert. Näheres zur Methode siehe Text. Positivität der okzipitalen Elektrode = Ausschlag der Kurve nach unten. Beidseits normale Latenzen (links 99 msec, rechts 98 msec). Eichung $3 \mu V$.

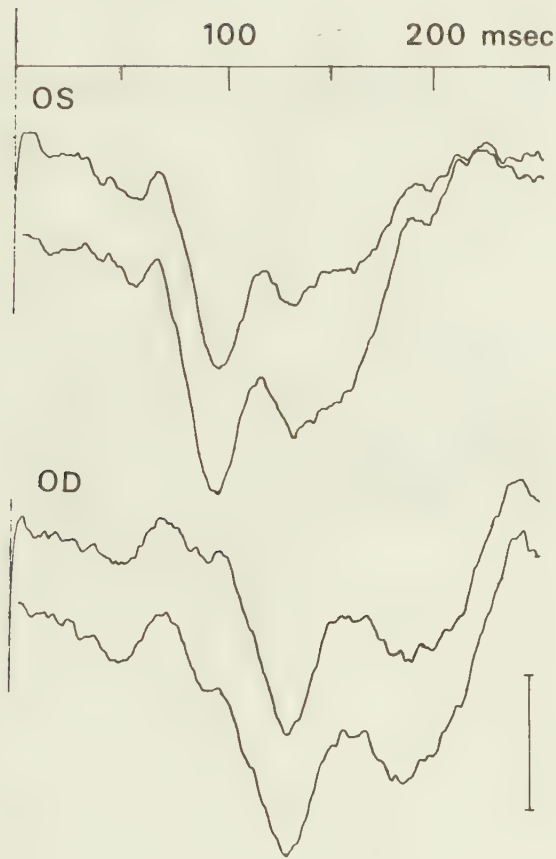


Fig. 2 Gemittelte visuell evozierte Potentiale von einem Patienten mit sicherer MS. Registrierung wie in Fig. 1. Die über das linke Auge ausgelösten Potentiale sind normal, die über das rechte ausgelösten sind deutlich verzögert. Eichung 5 μ V.

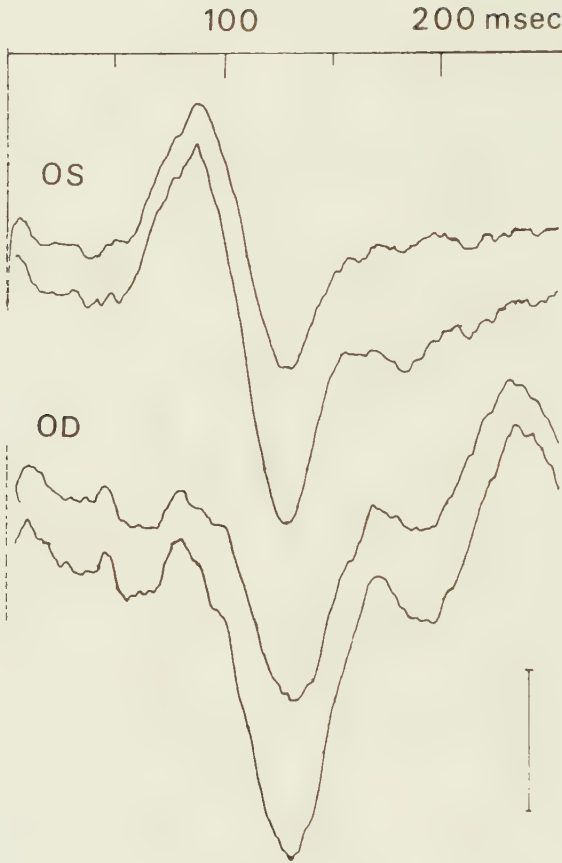


Fig. 3 Gemittelte visuell evozierte Potentiale eines Patienten mit wahrscheinlicher MS. Registrierung wie in Fig. 1. Beidseits deutlich pathologischer Befund. Eichung $4 \mu\text{V}$.

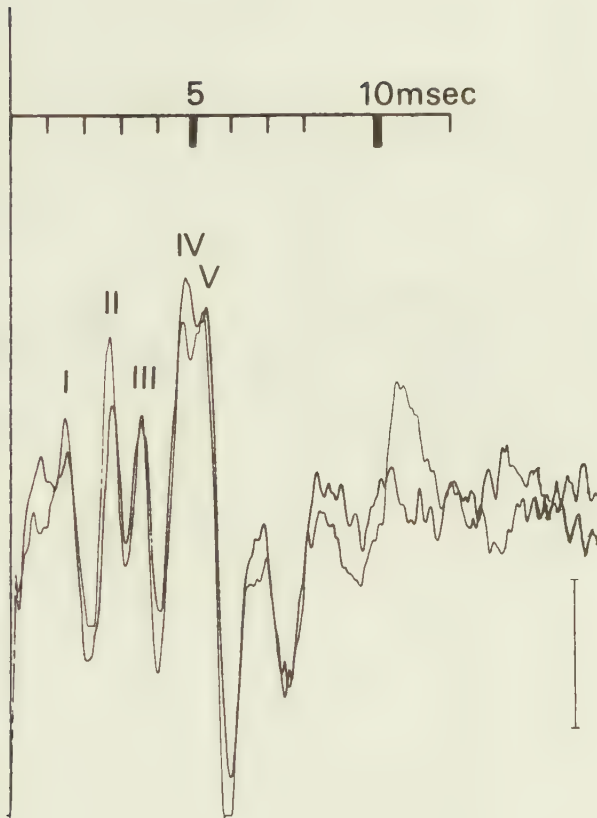


Fig. 4 Gemittelte Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale, binaurale Reizung. Normale Vp. Ableitung vom linken und rechten Mastoid gegen Vertex. Positivität am Vertex nach oben. Wellen mit römischen Ziffern identifiziert. Eichung $0,2 \mu V$.

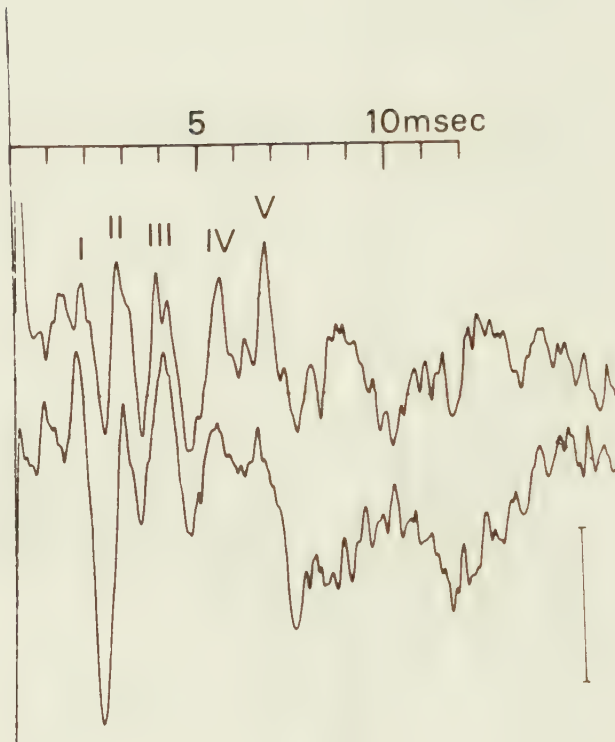


Fig. 5 Gemittelte Klick-evozierte Hirnstamm-Potentiale, binaurale Reizung, bei einem Patienten mit wahrscheinlicher MS. Oberer Kanal linkes, unterer rechtes Mastoid gegen Vertex. Positivität am Vertex nach oben. Pathologisch verlängerte Zeiten für III-V, I-V und V. Eichung $0,3 \mu V$.

ANHANG

Zusammenhänge zwischen Parametern der Klick-
Stimulation und Latenzen der Wellen evozierter
Hirnstamm-Potentiale bei gesunden Probanden.

ANHANG

+ Differenz	
$\bar{x}$	SD

absolute Differenz	
$\bar{x}$	SD

A. Registrierung re./Stim.re./vs Registr.li./Stim.li.

III-V	- 0.04	0.20
I-V	- 0.07	0.15
V	- 0.05	0.14

0.15	0.12
0.12	0.10
0.11	0.09

B. Registrierung li.; Stimulation re. vs li.

III-V	+ 0.03	0.22
I-V	- 0.02	0.18
V	+ 0.03	0.14

0.17	0.13
0.15	0.11
0.10	0.10

C. Registrierung re.; Stimulation re. vs li.

III-V	- 0.08	0.22
I-V	- 0.05	0.22
V	- 0.03	0.19

0.19	0.13
0.18	0.13
0.16	0.11

Tab. a Latenzdifferenzen der bewerteten Wellen bei Stimulation des re. bzw. li. Ohrs und bei Registrierung vom linken (Kanal 1) bzw. rechten (Kanal 2) Mastoid gegen Vertex (Stimulation ipsilateral und kontralateral zur registrierten Seite; Mittelwerte und Standardabweichungen in msec), von 31 Gesunden bei monauraler Klick-Stimulation.

A: Latenzdifferenzen bei Stimulation und Ableitung auf der gleichen Seite (ipsilateral), d.h. Resultate bei Stimulation rechts und Registrierung Kanal 2 (rechts) minus Resultat bei Stimulation links und Registrierung Kanal 1 (links).

B und C: Latenzdifferenzen im gleichen Kanal, d.h. Resultate rechts-ohriger minus links-ohriger Reizung (ipsi- gegen kontralaterale Reizung); B: Kanal 1 (links),

C: Kanal 2 (rechts).

ANHANG

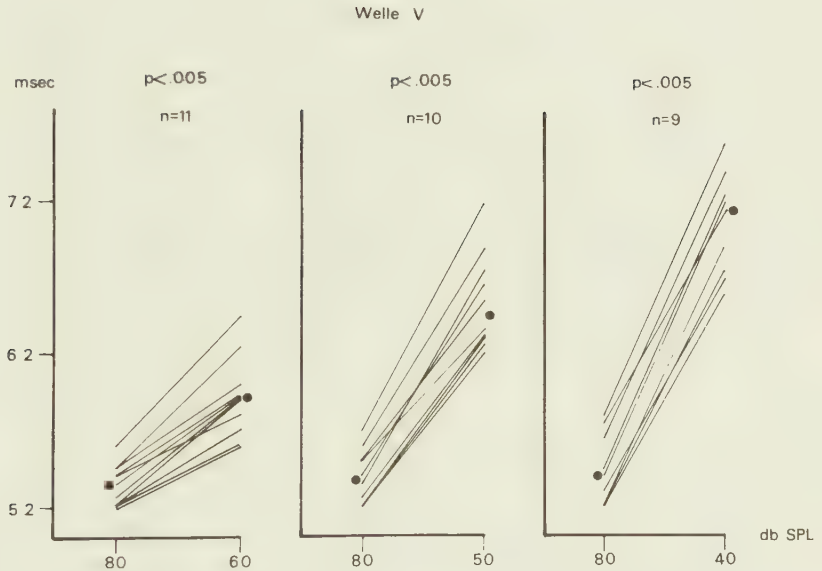


Fig. A Latenzen der Welle V von gesunden Versuchspersonen, evoziert mit binauralen 20/sec Klicks (0.01 msec) von 40, 50 und 60 verglichen mit 80 db SPL. Die gleiche Vp wurde mit jeweils zwei db-Stufen untersucht. Die beiden festgestellten Latenzen wurden durch einen Strich verbunden. Punkte zeigen die Medianwerte der Populationsdaten. Signifikante Differenzen (gepaarter Wilcoxon-Test, einseitig) sind mit p-Werten angegeben.

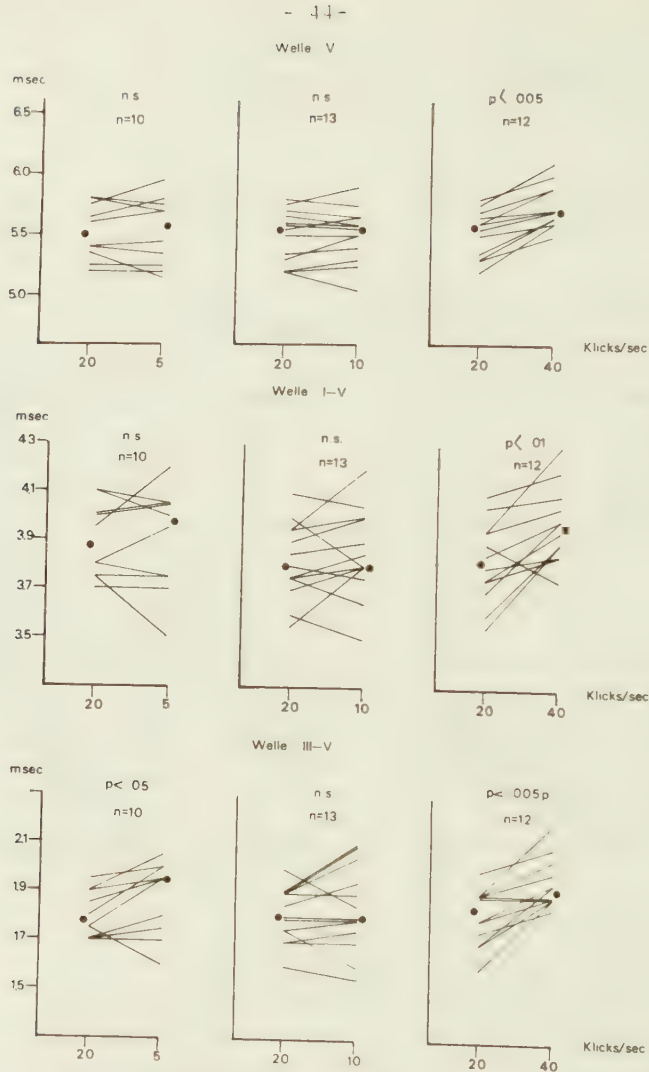


Fig.B Latenzdifferenzen der Wellen III-V und I-V, und Latenzen der Welle V, abhängig von der Stimulationsfrequenz mit binauralen 0,01 msec Klicks von 80 db SPL, bei gesunden Versuchspersonen. Die gleiche VP wurde mit jeweils zwei Frequenzen untersucht. Die beiden festgestellten Latenzen wurden durch einen Strich verbunden. Punkte zeigen die Medianwerte. Signifikante Differenzen (gepaarter Wilcoxon-Test, einseitig) sind mit p-Werten angegeben.

CURRICULUM VITAE

Am 4.5.1945 wurde ich als Sohn des Antonios Soukos und seiner Gattin Anna Soukos-Markaki in Athen geboren.

Nach Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in Athen begann ich 1963 das Medizinstudium an der Universität Athen. Die medizinische Abschlussprüfung absolvierte ich im März 1971.

1971 - 1973 absolvierte ich meinen Militärdienst als Arzt und war unter anderem im Militärkrankenhaus "401" in Athen als Assistent in der Abteilung für Innere Medizin tätig. Danach war ich für den 1-jährigen landesärztlichen Dienst an dem Psychiatrischen Landeskrankenhaus Tripolis als Assistent tätig.

Die Fachausbildung in Neurologie und Psychiatrie beendete ich an der Neurologischen und Psychiatrischen Universitätsklinik Athen (1976). Danach (1977) folgte ein 1-jähriger Aufenthalt in der BRD (Fortbildung an der Universität Heidelberg und 3-monatige Tätigkeit als Assistenzarzt an der Psychiatrischen Klinik "Waldkrankenhaus Köppern"). Den Facharztstitel erwarb ich nach abgelegter Prüfung an der Universität Athen 1978.

Vom Mai 1978 bis April 1980 war ich als Doktorand am Monakow-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Zürich und vom April 1980 bis Dezember 1980 als Assistenzarzt im EEG-Institut des Universitätsspitals Zürich tätig. Während dieser Zeit hatte ich noch eine Teilzeitbeschäftigung am Sozialpsychiatrischen Dienst der Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli und war dort psychotherapeutisch tätig.

